

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2005 年10 月13 日 (13.10.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/094788 A1

(51) 国際特許分類: A61K 9/10, 31/343, 31/352, 31/4709, 31/497, 31/7048, 47/32, 47/34, 47/36

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/005736

(22) 国際出願日: 2005 年3 月28 日 (28.03.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2004-102780 2004 年3 月31 日 (31.03.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 富山化学工業株式会社 (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1600023 東京都新宿区西新宿三丁目2 番5 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 久保佳子 (KUBO, Yoshiko) [JP/JP]; 〒9393551 富山県富山市水橋中村2 5 6 番地の3 Toyama (JP). 山川哲規 (YAMAKAWA, Tetsumi) [JP/JP]; 〒9300036 富山県富山市清水町四丁目3 番1 3 号 Toyama (JP). 山▲さき▼泰臣 (YAMASAKI, Yasuomi) [JP/JP]; 〒9300816 富山県富山市上赤江町二丁目8 番2 4 号 Toyama (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: FINE DISPERSION OF SPARINGLY SOLUBLE DRUG AND PROCESS FOR PRODUCING THE SAME

(54) 発明の名称: 難溶性薬物の微粒子分散液およびその製造方法

(57) Abstract: An effective and simple process for producing a fine dispersion of a sparingly soluble drug; and a fine sparingly-soluble-drug dispersion having excellent dispersion stability. In a first step, a sparingly soluble drug is suspended in a liquid containing no pulverizing agent and the suspension is subjected to a high-pressure treatment with a high-pressure homogenizer. In a second step, a pulverizing agent is added to the dispersion obtained in the first step and this dispersion is subjected to a pulverization treatment such as a high-pressure treatment with a high-pressure homogenizer or an ultrasonic treatment. Thus, a fine dispersion of the sparingly soluble drug is effectively and simply produced in which the size of the particles dispersed is on the order of nanometer. The fine sparingly-soluble-drug dispersion produced has excellent dispersion stability and the fine particles of the sparingly soluble drug do not suffer aggregation/sedimentation even upon standing. Also provided is an excellent medicinal preparation reduced in the content of contaminants. It is obtained from the thus-produced fine dispersion of the sparingly soluble drug.

(57) 要約: 効果的かつ簡便な難溶性薬物の微粒子分散液の製造方法および分散安定性に優れた難溶性薬物の微粒子分散液を提供する。第1工程として、解粒剤を含まない液に難溶性薬物を懸濁し、該懸濁液を高圧ホモジナイザーで高圧処理を行い、ついで、第2工程として、第1工程で得られた分散液に解粒剤を添加し、高圧ホモジナイザーによる高圧処理または超音波処理などの解粒処理を施すことにより、効果的かつ簡便に分散液中の粒子がナノオーダーサイズである難溶性薬物の微粒子分散液を製造できる。加えて、製造された難溶性薬物の微粒子分散液は、静置しても難溶性薬物の微粒子が凝集・沈降することがなく、分散安定性に優れており、さらに、本発明の製造方法により得られる難溶性薬物の微粒子分散液を製剤化することにより、汚染物質の少ない優れた医薬製剤を提供することができる。

WO 2005/094788 A1

## 明 細 書

### 難溶性薬物の微粒子分散液およびその製造方法

#### 技術分野

- [0001] 本発明は、難溶性薬物の微粒子分散液およびその製造方法に関する。さらに詳しくは、解粒剤を含まない液に難溶性薬物を懸濁し、該懸濁液を高圧ホモジナイザーに導入し、高圧処理した後に、解粒剤を添加し、凝集粒を解粒することによって得られる難溶性薬物の微粒子分散液およびその製造方法に関する。

#### 背景技術

- [0002] 薬物が薬効を発揮するためには、薬物が吸収部位で溶解することが必要である。しかしながら、難溶性薬物は、溶解速度が遅く、溶解過程が吸収の律速となることが多い。難溶性薬物の溶解性および吸収性を改善する方法は、(1)薬物を微粒化する方法、(2)高分子基剤と共に固体分散体を形成する方法、(3)シクロデキストリン類と共に可溶性複合体とする方法および(4)易溶解性の塩を形成させる方法などが知られている。

(1)の方法において特に難溶性薬物粒子を1000nm未満の粒子径(以下、ナノオーダーサイズという)に微粒化することにより、(1)薬物表面積の増大、(2)溶解度の向上、(3)溶解速度の向上および(4)吸収部位粘膜表面への薬物粒子の付着力増大などの効果により、吸収性が向上することが知られている(非特許文献1)。

- [0003] 薬物を微粒化する方法は、気体中での乾式粉碎と液体雰囲気中での湿式粉碎に大別される。一般に乾式粉碎は、10  $\mu$  m以下の粒子に粉碎することが困難である。一方、湿式粉碎は、10  $\mu$  m以下の粒子に粉碎することが可能である(非特許文献2)。さらに、湿式粉碎は、媒体ミルなどを用いる機械的破碎法と高圧ホモジナイザーなどを用いる加圧粉碎法に大別される。

- [0004] 機械的破碎法は、ベッセル内にボールやビーズなどの粉碎媒体と破碎物を投入し、ベッセルを回転することにより、粉碎する方法である。たとえば、溶解性の低い結晶性薬物および表面変性剤の混合液を、媒体ミルを用いて薬物粒子を粉碎する方法などが知られている(特許文献1)。上記の粉碎方法では、表面変性剤の存在下、薬

物懸濁液を通常数日間磨砕処理を行うため、微生物汚染を受けやすい欠点および粉砕の進行に伴って粉砕物中に粉砕媒体(ボール、ビーズなど)および粉砕容器の磨耗粉が混入する欠点を有している(非特許文献1、非特許文献3)。たとえば、US P28 (The United States Pharmacopeia 28) 収載の塩化ナトリウム注射液および日本薬局方14収載の常水の鉄の限度値は、それぞれ2ppmおよび0.3mg/Lであるが、これらと比較し、上記粉砕方法における金属混入は多い(特許文献1)。とりわけ、注射剤などの医薬品においては、汚染物質の混入は品質上の大きな問題となる。

[0005] 一方、加圧粉砕法は、加圧された液体が高速で細いノズルまたは間隙を通過する際に生じるせん断力あるいはジェット流による粒子相互または粒子-壁面との衝撃力による破壊作用あるいはキャビテーションによって生じる衝撃波を利用して粉砕する方法である。加圧粉砕法は、粉砕媒体を使用しておらず、磨耗粉の混入が少ないことから医薬品製造に適している(非特許文献4)。

加圧粉砕法において、難溶性薬物粒子を高圧ホモジナイザーを用いて微粒化する方法が知られている。一般的な方法として分散剤と難溶性薬物の混合液を高圧ホモジナイザーで処理する方法などが知られており(特許文献2、非特許文献1)、パクリタキセルおよびクロファジミンなどではナノオーダーサイズの微粒子分散液が得られている。しかしながら、上記の手順で難溶性薬物を処理した場合、分散液中の難溶性薬物は、薬物の性質により特定のサイズ以下に微粒化することは困難である(非特許文献1)。さらに上記の手順で難溶性薬物を処理した場合、分散液中の難溶性薬物の粒子径は、分布が広く不均一になりやすい(非特許文献5)。

大小の粒子が混在した状態においては、小さな粒子は、溶解して消滅し、大きな粒子は、より成長する現象(オストワルド熟成)が起こることが知られている(非特許文献6)。粒子径が不均一な微粒子は、経時的に安定した微粒子特性(溶解度および溶解速度の向上、付着力の増大など)を示さない。

また、分散液中における微粒子は、粒子径が小さいほど、粒子のブラウン運動が激しくなるため、粒子が接近・衝突する機会が増える。その結果、粒子間の反発力よりもファンデルワールス引力の影響が大きくなるため、微粒子は凝集しやすくなる。高分子化合物の添加は、微粒子の分散安定化効果を示すことが知られている。しかし、

分散安定化効果は、高分子化合物の分子量、分子構造、添加量または添加条件で複雑に変化する。特に、粒子径がナノオーダーサイズの微粒子は、特別な粒子間反発作用が働かなければ凝集が起きる(非特許文献7)。

また、ナノオーダーサイズの微粒子分散液を提供する別の方法としては、薬物を水混和性の有機溶媒に溶解し、これに水性溶媒を添加し、薬物を析出させる方法が知られている(特許文献3)。このような方法はビルトアップ法と呼ばれ、当該発明で述べられているサイズダウン法とは明確に区別されるものである。特許文献3の方法は、医薬に許容される有機溶媒に溶解しない薬物には適用できない。

[0006] 特許文献1: 日本特許第3602546号公報

特許文献2: 日本特許第2554784号公報

特許文献3: 日本公表特許第2004-538249公報

非特許文献1: アドバンスド・ドラッグ・デリバリー・レビューズ(Advanced Drug Delivery Reviews)、第47巻、第3-19頁、2001年

非特許文献2: すぐに役立つ粒子設計・加工技術、じほう社編、第23-24頁、2003年

非特許文献3: 粉碎・分級と表面改質、NGT社編、第75-76頁、2001年

非特許文献4: インターナショナル・ジャーナル・オブ・ファーマシューティクス(International Journal of Pharmaceutics)、第196巻、第169-172頁、2000年

非特許文献5: インターナショナル・ジャーナル・オブ・ファーマシューティクス(International Journal of Pharmaceutics)、第214巻、第3-7頁、2001年

非特許文献6: 微粒子工学大系、第1巻、基礎技術、フジ・テクノシステム社編、第151-152頁、2001年

非特許文献7: 微粒子工学大系、第1巻、基礎技術、フジ・テクノシステム社編、第238-242頁、2001年

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] 難溶性薬物を高圧ホモジナイザーを用いてナノオーダーサイズの微粒子に微粒化する製造方法は、確立されておらず、効果的かつ簡便な難溶性薬物の微粒子分散

液の製造方法および分散安定性に優れた難溶性薬物の微粒子分散液が強く望まれている。また、最終製剤において汚染物質のより少ない製剤が望まれている。

### 課題を解決するための手段

[0008] このような状況下において、本発明者らは、鋭意検討を行った結果、解粒剤を含まない液に難溶性薬物を懸濁後、高圧ホモジナイザーで高圧処理し、ついで、解粒剤を添加し、凝集粒を解粒することにより、難溶性薬物がナノオーダーサイズの粒子に微粒化された難溶性薬物の微粒子分散液を、効果的かつ簡便に製造できることを見出した。ここで、解粒剤とは、凝集粒を分散する効果のある添加剤を意味する。

本発明は、まず、第1工程として、解粒剤を含まない液に難溶性薬物を懸濁し、該懸濁液を高圧ホモジナイザーで高圧処理を行い、分散液を得る。得られた分散液は、静置すると速やかに難溶性薬物の粒子が凝集・沈降し、外観からは、微粒化されていないように見える。しかしながら、第2工程として、第1工程で得られた分散液に解粒剤を添加し、必要に応じて高圧ホモジナイザーによる高圧処理または超音波処理などの解粒処理を施すことにより、難溶性薬物の凝集粒が解粒され、驚くべきことに分散液中の粒子がナノオーダーサイズである難溶性薬物の微粒子分散液を製造できる。すなわち、従来の一般的な方法である分散剤と難溶性薬物の混合液を高圧ホモジナイザーで処理する方法で難溶性薬物を処理した場合、分散液中の難溶性薬物は、薬物の性質により特定のサイズ以下に微粒化することは困難であったが、本発明方法により、さらに微粒化された微粒子分散液を得ることができる。

さらに、この方法により製造された難溶性薬物の微粒子分散液は、含まれる難溶性薬物粒子の90%(体積)以上が、粒子径1000nm未満または500nm未満の大きさの微粒子とすることができ、さらに、本発明で得られた難溶性薬物の微粒子分散液は、保存時に粒子径分布の経時的変化がほとんどなく、静置保存しても難溶性薬物の微粒子が凝集・沈降することがなく、分散安定性に優れることを見出し、本発明を完成した。

### 発明の効果

[0009] 本発明の製造方法によれば、長期にわたり分散安定性に優れるナノオーダーサイズの難溶性薬物の微粒子分散液を簡便に製造できる。さらに、本発明の製造方法に

より得られる難溶性薬物の微粒子分散液を製剤化することにより、汚染物質の少ない優れた医薬製剤を提供することができる。

### 発明を実施するための最良の形態

[0010] 以下、本発明について詳述する。

本発明で用いられる難溶性薬物とは、日本薬局方14通則の性状の項において溶解性を示す用語、「極めて溶けにくい」および「ほとんど溶けない」に対する薬物を意味し、具体的には、20℃の水に対する溶解性が、1mg/mL未満の薬物を意味する。より具体的には、たとえば、セフトレンピボキシル、セフテラムピボキシル、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、テリスロマイシンおよびアジスロマイシンなどの抗生剤；ノルフロキサシン、トスフロキサシン、スパルフロキサシン、ナジフロキサシン、エノキサシン、シノキサシン、フレロキサシン、プルリフロキサシン、ナリジクス酸、ピペミド酸、ピロミド酸および1-シクロプロピル-8-メチル-7-[5-メチル-6-(メチルアミノ)-3-ピリジニル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸などのピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤；ミコナゾール、クロトリマゾールおよび硝酸エコナゾールなどのイミダゾール系、イトラコナゾールなどのトリアゾール系、アムホテリシンBおよびその誘導体などのポリエン系ならびにグリセオフルビンなどの抗真菌剤；サキナビル、リトナビル、ロピナビル、ネビラピン、ビダラビン、アンプレナビルおよびエファビレンツなどの抗ウイルス剤；イブプロフェン、ケトプロフェンおよびプラノプロフェンなどのプロピオン酸系、インドメタシンなどのアリアル酢酸系ならびにピロキシカム、アンピロキシカムおよびロルノキシカムなどのオシキカム系などの抗炎症剤；レフルノミド、メトレキサート、サラゾスルファピリジン、オーラノフィンおよびイグラチモドなどの抗リウマチ剤；フマル酸クレマスチン、ロラタジン、メキタジン、ザフィルルカスト、プラナルカスト、エバスチン、タザノラスト、トラニラスト、ラマトロバンおよびオキサトミドなどの抗アレルギー剤；オメプラゾール、ランソプラゾール、テプレノン、メクロプラミドおよびソファルコンなどの消化器管用薬などが挙げられる。

[0011] 好ましい難溶性薬物としては、合成抗菌剤、抗真菌剤、抗リウマチ剤、抗炎症剤および消化器官用薬が挙げられ、より好ましくは、合成抗菌剤、抗真菌剤および抗リウマチ剤などが挙げられ、さらに好ましくは、合成抗菌剤が挙げられる。具体的に好ま

しい難溶性薬物としては、1-シクロプロピル-8-メチル-7-[5-メチル-6-(メチルアミノ)-3-ピリジニル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸、イトラコナゾール、アムホテリシンB、グリセオフルビンおよびイグラチモドが挙げられ、より好ましくはイグラチモドおよび1-シクロプロピル-8-メチル-7-[5-メチル-6-(メチルアミノ)-3-ピリジニル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸が挙げられ、1-シクロプロピル-8-メチル-7-[5-メチル-6-(メチルアミノ)-3-ピリジニル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸がよりさらに好ましい。

また、抗真菌剤としては、イミダゾール系、トリアゾール系、ポリエン系またはグリセオフルビンなどのいずれでもよいが、トリアゾール系またはポリエン系の抗真菌剤が好ましく、トリアゾール系抗真菌剤がより好ましい。

また、本発明で用いられる難溶性薬物としては、20℃の水に対する溶解性が、0.1 mg/mL未満の薬物が好ましく、0.01 mg/mL未満の薬物がさらに好ましい。

[0012] 本発明で用いられる難溶性薬物の分散液に対する含有率としては、高圧ホモジナイザーにて高圧処理が可能であれば特に制限されないが、たとえば、難溶性薬物が分散液に対して、0.01～50%（重量%）が好ましく、0.01～30%（重量%）がより好ましい。難溶性薬物の微粒子分散液を種々の剤形に製剤化する際には、所望の含有率に調整することができる。

[0013] 本発明で用いられる解粒剤としては、天然多糖類または合成高分子化合物から選ばれる1種以上の高分子化合物が好ましい。

本発明で用いられる天然多糖類としては、アラビアゴム、キサンタンガム、プルランなどが挙げられ、アラビアゴムおよびプルランが好ましい。

本発明で用いられる合成高分子化合物としては、天然多糖類誘導体、ビニルポリマー誘導体またはポリアルキレングリコールの共重合体が挙げられる。

[0014] 本発明で用いられる天然多糖類誘導体としては、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース誘導体ならびにヒドロキシプロピルスターチなどのデンプン誘導体などが挙げられ、メチルセルロース、ヒドロ

キシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロース誘導体が好ましい。

本発明で用いられるビニルポリマー誘導体としては、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンおよびカルボキシビニルポリマーなどが挙げられ、ポリビニルアルコールおよびポリビニルピロリドンが好ましく、ポリビニルアルコールがさらに好ましい。

本発明で用いられるポリアルキレングリコールの共重合体としては、ポリオキシエチレンーポリオキシプロピレンコポリマーが好ましい。

[0015] 本発明で用いられる解粒剤の濃度は、解粒剤の種類および添加方法によっても異なるが、得られる微粒子分散液に対し、通常、0.001～20%、好ましくは、0.01～10%、さらに好ましくは、0.1～3%であればよい。解粒剤は、第1工程で得られた分散液に、あらかじめ溶媒に解粒剤を溶解した溶液として添加してもよいし、解粒剤が速やかに溶解する場合は、溶媒に溶解せずに添加してもよい。また、第1工程で得られた分散液を遠心分離して得られる難溶性薬物の粒子を含む沈殿または第1工程で得られた分散液の溶媒を減圧乾燥等により留去して得られる難溶性薬物の粒子を含む残渣に、解粒剤をあらかじめ溶媒に溶解した溶液を添加してもよい。

[0016] 本発明の第1工程の解粒剤を含まない液としては、たとえば、水、含水有機溶媒または有機溶媒などが挙げられる。より具体的には、水、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、アセトン、アセトニトリル、ジクロロメタンおよびクロロホルムならびにこれらの混合液などが挙げられ、水、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリンおよびアセトンならびにこれらの混合液などが好ましく、水、エタノール、2-プロパノールおよびアセトンならびにこれらの混合液がさらに好ましく、水が特に好ましい。

また、本発明の第1工程の解粒剤を含まない液には、解粒剤以外の微粒化を妨げない添加剤を添加してもよい。添加剤としては、たとえば、防腐剤、等張化剤、pH調整剤および緩衝剤などが挙げられ、pH調整剤および緩衝剤などが好ましい。

[0017] 本発明で用いられる防腐剤としては、たとえば、パラオキシ安息香酸メチルおよびパラオキシ安息香酸エチルなどのパラオキシ安息香酸エステル類；ベンジルアルコ

ール、塩化ベンザルコニウムならびに塩化ベンゼトニウムなどが挙げられる。

[0018] 本発明で用いられる等張化剤としては、たとえば、塩化ナトリウム、ブドウ糖、果糖、乳糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、キシリトールおよびグリセリンなどが挙げられる。

[0019] 本発明で用いられるpH調整剤としては、塩酸、酢酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、乳酸、シュウ酸、ホウ酸、クエン酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、モノエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、メグルミンおよびトロメタモールなどが挙げられる。

[0020] 本発明で用いられる緩衝剤としては、酸、塩基、酸と塩基の塩およびアミノ酸などが挙げられ、これらを混合して用いてもよい。より具体的には、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、ホウ酸および炭酸などの鉱酸；シュウ酸、クエン酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、乳酸、酢酸および安息香酸などの有機カルボン酸；メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸などのスルホン酸；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウムおよび水酸化カルシウムなどの無機塩基；モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、メグルミンおよびトロメタモールなどの有機塩基；塩化ナトリウム、リン酸三ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸三カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウム、ホウ砂、炭酸ナトリウムおよび炭酸水素ナトリウムなどの鉱酸と無機塩基の塩；クエン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、酢酸ナトリウムおよび安息香酸ナトリウムなどの有機カルボン酸と無機塩基の塩；メタンスルホン酸ナトリウムおよびp-トルエンスルホン酸ナトリウムなどのスルホン酸と無機塩基の塩；タウリンなどのアミノスルホン酸；アスパラギン酸およびグルタミン酸などの酸性アミノ酸；グルタミンおよびグリシンなどの中性アミノ酸；ならびにアルギニンおよびリジンなどの塩基性アミノ酸などが挙げられる。

[0021] 本発明において、高圧ホモジナイザーで高圧処理する際には、難溶性薬物の溶解、溶媒和化合物の形成および結晶形変化などを抑制する目的で、第1工程の解粒剤を含まない液に前述のpH調整剤および緩衝剤などを添加することにより、pH、イオンの種類および／またはイオンの濃度などを適宜調整することが好ましい。具体的

には、1-シクロプロピル-8-メチル-7-[5-メチル-6-(メチルアミノ)-3-ピリジニル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸など難溶性薬物が両性電解質である場合、第1工程の解粒剤を含まない液のpHを溶解度が最も低い等電点付近のpHに調整する方法;酸性薬物において、第1工程の解粒剤を含まない液のpHを実質的にイオン化が起こらない領域まで低くする方法;同様に塩基性薬物において、pHを実質的にイオン化が起こらない領域まで高くする方法;塩基性薬物の酸付加塩に酸と同種の陰イオンを加えることにより平衡を移動させ、薬物の溶解度を低下させる(共通イオン効果)方法;溶媒和化合物を形成する難溶性薬物において、第1工程の解粒剤を含まない液に溶媒和化合物を形成しない液を用いる方法が挙げられる。より具体的にはイグラチモドなど水和物を形成する薬物においては、エタノールなど水以外の液を第1工程の解粒剤を含まない液に用いる方法が挙げられる。

[0022] 本発明で使用する高圧ホモジナイザーとしては、加圧粉碎法に用いられるものであれば、特に制限されないが、たとえば、ピストンギャップ型、液体ジェットミル型および高圧ジェット流反転型などが挙げられ、液体ジェットミル型および高圧ジェット流反転型が好ましく、液体ジェットミル型がさらに好ましい。より具体的には、ピストンギャップ型としては、マントンゴーリン(APV社製)などが挙げられる。液体ジェットミル型としては、マイクロフルイダイザー(みづほ工業社製)、アルティマイザー(スギノマシン社製)およびナノマイザー(吉田機械興業社製)などが挙げられる。高圧ジェット流反転型としては、DeBEE(日本ビーイーイー社製)などが挙げられる。

[0023] 本発明の第1工程において、解粒剤を含まない液に難溶性薬物を懸濁した液を高圧ホモジナイザーで高圧処理を行う際の圧力は、100MPa以上が好ましく、150MPa~300MPaがさらに好ましい。

[0024] 本発明の第2工程において、解粒剤を添加した後、解粒処理する方法としては、たとえば、高圧ホモジナイザーで高圧処理する方法、超音波照射を行う方法および回転式ホモジナイザーで回転処理する方法などが挙げられる。高圧ホモジナイザーで高圧処理する方法および超音波照射を行う方法が好ましく、高圧ホモジナイザーで高圧処理する方法がさらに好ましい。

本発明の第2工程において、たとえば、高圧ホモジナイザーで高圧処理を行う際の圧力は、50～150MPaが好ましい。

[0025] 本発明において、高圧ホモジナイザーで高圧処理ならびに超音波処理を行う際には、難溶性薬物の溶解および分解、溶媒和化合物の形成および結晶形変化などを抑制する目的で、難溶性薬物の懸濁液および分散液の温度を制御することが好ましい。一般的に高圧処理ならびに超音波処理は、温度上昇を伴い、薬物の溶解度が上昇するため必要に応じて、高圧処理ならびに超音波処理する際の難溶性薬物の懸濁液を冷却液により冷却する方法が好ましい。

[0026] 本発明において「難溶性薬物の微粒子分散液中の粒子の90% (体積) 以上が、粒子径1000nm未満の大きさである」とは、微粒子分散液における難溶性薬物粒子の90% (体積) 以上が1000nm未満の微粒子から構成されることを意味し、具体的には、レーザ回折散乱式の粒子径分布測定において、体積分布の90%累積径 ( $D_{90}$ ) が、1000nm未満であることを意味する。

また、「難溶性薬物の微粒子分散液中の粒子の90% (体積) 以上が、粒子径500nm未満の大きさである」とは、上記と同様に体積分布の90%累積径 ( $D_{90}$ ) が、500nm未満であることを意味する。

本発明で得られる難溶性薬物の  $D_{90}$  は、1000nm未満であることが好ましく、500nm未満であることがより好ましい。

[0027] 本発明における難溶性薬物の微粒子分散液には、上記の防腐剤、等張化剤、pH調整剤および緩衝剤以外に、生体付着性高分子化合物および増粘剤などの添加剤を一種以上添加してもよい。添加剤の添加時期は、第2工程における処理前の難溶性薬物の分散液に解粒剤を添加する際に添加する方法および第2工程終了後に添加する方法が挙げられる。

[0028] 本発明で用いられる生体付着性高分子化合物としては、たとえば、キトサンおよびその誘導体ならびにヒアルロン酸ナトリウムなどが挙げられる。

[0029] 本発明で用いられる増粘剤としては、たとえば、デキストラン、カラギーナン、アルギン酸、アルギン酸ナトリウムおよびジェランガムなどが挙げられる。

[0030] 本発明で得られた難溶性薬物の微粒子分散液は、必要に応じて製剤化することに

より、たとえば、外用剤、注射剤、経口剤、吸入剤またはデボ製剤などとして投与することができる。外用剤としては、たとえば、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、口腔粘膜または皮膚に投与される液剤、軟膏剤、硬膏剤および肛門または膣に投与される坐剤などが挙げられる。注射剤としては、たとえば、静脈内、動脈内、皮内、皮下、筋肉内、関節内、臓器内などに投与される注射剤が挙げられる。経口剤としては、たとえば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤およびシロップ剤などが挙げられる。吸入剤としては、たとえば、エアゾール剤および粉末吸入剤などが挙げられる。

### 実施例

- [0031] つぎに、本発明を実施例、比較例および試験例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。これらの実施例および比較例において特に限定しないかぎり、高圧処理中、懸濁液を二重管式熱交換器にて約10℃の水を用いて冷却した。

イグラチモドは、日本特許2973143号に記載の方法により製造した。

1-シクロプロピル-8-メチル-7-[5-メチル-6-(メチルアミノ)-3-ピリジニル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸は、国際公開WO02/062805号に記載の方法により製造した。

- [0032] 実施例1

1-シクロプロピル-8-メチル-7-[5-メチル-6-(メチルアミノ)-3-ピリジニル]-4-オキソ-1,4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸(以下、T-3912という。)3gを水47gに懸濁した。この懸濁液に高圧ホモジナイザー(吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR)を用いて200MPaの高圧処理を300回行った。得られた液31gに6%ヒドロキシプロピルメチルセルロース(信越化学製、メトロズ60SH-50)水溶液6gを添加し、高圧ホモジナイザー(吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR)を用いて100MPaの高圧処理を10回行い、T-3912の微粒子分散液を33g得た。

- [0033] 実施例2

T-3912 3gを水47gに懸濁し、この懸濁液に高圧ホモジナイザー(吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR)を用いて、200MPaの高圧処理を300回

行った。得られた液3gに2.2%ポリビニルアルコール(日本合成化学製、ゴーセノールEG-25)水溶液27gを添加し、高圧ホモジナイザー(吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-1500)を用いて100MPaの高圧処理を10回行い、T-3912の微粒子分散液を30g得た。

[0034] 実施例3

T-3912 9gを水141gに懸濁し、この懸濁液に高圧ホモジナイザー(吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR)を用いて、200MPaの高圧処理を300回行った。得られた液90gに6%ヒドロキシプロピルメチルセルロース(信越化学製、メトローズ60SH-50)水溶液18gを添加し、高圧ホモジナイザー(吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR)を用いて150MPaの高圧処理を10回行い、T-3912の微粒子分散液を68g得た。

[0035] 実施例4

T-3912 21gを水329gに懸濁し、この懸濁液に高圧ホモジナイザー(日本ビーイーイー製、DeBEE)を用いて、210MPaの高圧処理を100回行った。得られた液20gに1.1%ヒドロキシプロピルメチルセルロース(信越化学、メトローズ60SH-50)水溶液180gを添加し、高圧ホモジナイザー(日本ビーイーイー製、DeBEE)を用いて100MPaの高圧処理を10回行い、T-3912の微粒子分散液を200g得た。

[0036] 実施例5

T-3912 21gを水329gに懸濁し、この懸濁液に高圧ホモジナイザー(日本ビーイーイー製、DeBEE)を用いて、210MPaの高圧処理を300回行った。得られた液230gに6%ヒドロキシプロピルメチルセルロース(信越化学、メトローズ60SH-50)水溶液46gを添加し、高圧ホモジナイザー(日本ビーイーイー製、DeBEE)を用いて100MPaの高圧処理を20回行い、T-3912の微粒子分散液を250g得た。

[0037] 実施例6

T-3912 13gを水247gに懸濁し、この懸濁液に高圧ホモジナイザー(スギノマシン製、アルティマイザー)を用いて、300MPaの高圧処理を300回行った。この液の20gに6%ヒドロキシプロピルメチルセルロース(信越化学、メトローズ60SH-50)水溶液44gを添加し、高圧ホモジナイザー(スギノマシン製、アルティマイザー)を用い

て150MPaの高圧処理を10回行い、T-3912の微粒子分散液を230g得た。

[0038] 実施例7

T-3912 3gを水47gに懸濁し、この懸濁液に高圧ホモジナイザー（吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR）を用いて、200MPaの高圧処理を300回行った。得られた液0.3gに2.2%アラビアゴム（三栄薬品貿易、商品名：局方アラビアゴム末）水溶液4.7gを添加し、超音波ホモジナイザー（日本精機製作所製、US-150、先端チップ径：7mm）を用いて10分間超音波照射を行い、T-3912の微粒子分散液を5g得た。

[0039] 実施例8

グリセオフルビン0.9g（和光純薬工業）を水29.1gに懸濁し、この懸濁液に高圧ホモジナイザー（吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR）を用いて200MPaの高圧処理を300回行った（所要時間 1時間10分）。高圧処理中は懸濁液を二重管式熱交換器にて冷却した。熱交換器には、低温恒温水循環装置（東京理化工械製、NCC-2100）で5℃にした冷却液（日曹丸善ケミカル、ナイブライン）を循環した。得られた液20gに6%ヒドロキシプロピルメチルセルロース（信越化学、メトローズ60SH-50）水溶液10gを添加し、高圧ホモジナイザー（吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR）を用いて100MPaの高圧処理を10回行い（所要時間 3分）、グリセオフルビンの微粒子分散液を28.2g得た。

[0040] 実施例9

イグラチモド0.9gをエタノール29.1gに懸濁し、この懸濁液に高圧ホモジナイザー（吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR）を用いて150MPaの高圧処理を300回行った（所要時間 1時間12分）。高圧処理中は懸濁液を実施例8と同様の方法により、0℃の冷却液で冷却した。得られた液25gに6%ヒドロキシプロピルセルロース（日本曹達、HPC-L）エタノール溶液5gを添加し、高圧ホモジナイザー（吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR）を用いて100MPaの高圧処理を10回行い（所要時間 3分）、イグラチモドの微粒子分散液を27.2g得た。

[0041] 実施例10

インドメタシン（和光純薬工業）0.9gを水29.1gに懸濁し、この懸濁液に高圧ホモ

ジナイザー(吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR)を用いて200MPaの高圧処理を300回行った(所要時間 1時間12分)。高圧処理中は懸濁液を実施例8と同様の方法により、5℃の冷却液で冷却した。得られた液25gに6%ヒドロキシプロピルメチルセルロース(信越化学、メローズ60SH-50)水溶液5gを添加し、高圧ホモジナイザー(吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR)を用いて100MPaの高圧処理を10回行った(所要時間 3分)、インドメタシンの微粒子分散液を15.8g得た。

[0042] 実施例11

イトラコナゾール(LKT Laboratories)0.5gを水24.5gに懸濁し、この懸濁液に高圧ホモジナイザー(吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR)を用いて200MPaの高圧処理を300回行った(所要時間 1時間38分)。高圧処理中は懸濁液を実施例8と同様の方法により、-5℃の冷却液で冷却した。得られた液24.1gに20%アラビアゴム(鈴粉末薬品)水溶液2.7gを添加し、高圧ホモジナイザー(吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR)を用いて100MPaの高圧処理を10回行った(所要時間 4分)、イトラコナゾールの微粒子分散液を24.8g得た。

[0043] 実施例12

アムホテリシンB(和光純薬工業)0.6gを水29.4gに懸濁し、この懸濁液に高圧ホモジナイザー(吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR)を用いて200MPaの高圧処理を100回行った(所要時間 24分)。高圧処理中は懸濁液を実施例8と同様の方法により、0℃の冷却液で冷却した。得られた液23.5gに15%ポリビニルピロリドン(ISP TECHNOLOGIES製、PLASDONE K-25)水溶液3.7gを添加し、高圧ホモジナイザー(吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR)を用いて100MPaの高圧処理を10回行った(所要時間 3分)、アムホテリシンBの微粒子分散液を28.3g得た。

[0044] 実施例13

実施例12のアムホテリシンB(和光純薬工業)の懸濁液に200MPaの高圧処理を100回行った、得られた液6.5gに15%ポリビニルピロリドン(ISP TECHNOLOGIES製、PLASDONE K-25)水溶液1gを添加し、超音波ホモジナイザー(日本精機

製作所製、US-150、先端チップ径:12mm)を用いて10分間超音波照射を行い、アムホテリシンBの微粒子分散液を7.5g得た。

[0045] 実施例14

ランソプラゾール(Toronto Research Chemicals)0.5gを水24.5gに懸濁し、この懸濁液に高圧ホモジナイザー(吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR)を用いて200MPaの高圧処理を300回行った(所要時間 1時間27分)。高圧処理中は懸濁液を実施例8と同様の方法により、-5℃の冷却液で冷却した。得られた液0.3gに2%プルラン(林原商事)水溶液2gを添加し、超音波ホモジナイザー(日本精機製作所製、US-150、先端チップ径:7mm)を用いて5分間超音波照射を行い、ランソプラゾールの微粒子分散液を2.3g得た。

[0046] 実施例15

イトラコナゾール(LKT Laboratories)0.5gを水24.5gに懸濁し、この懸濁液に高圧ホモジナイザー(吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR)を用いて200MPaの高圧処理を600回行った(所要時間 3時間3分)。高圧処理中は懸濁液を実施例8と同様の方法により、-5℃の冷却液で冷却した。得られた液0.3gに2%アラビアゴム(鈴粉末薬品)水溶液2gを添加し、超音波ホモジナイザー(日本精機製作所製、US-150、先端チップ径:7mm)を用いて5分間超音波照射を行い、イトラコナゾールの微粒子分散液を2.3g得た。

[0047] 比較例1

T-3912 3gを1%ヒドロキシプロピルメチルセルロース(信越化学、メトローズ60SH-50)水溶液47gに懸濁し、この懸濁液に高圧ホモジナイザー(吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR)を用いて、200MPaの高圧処理を300回を行い、T-3912の微粒子分散液を36g得た。

[0048] 比較例2

T-3912 12.5gを1%ヒドロキシプロピルメチルセルロース(信越化学、メトローズ60SH-50)水溶液237.5gに懸濁し、この懸濁液に高圧ホモジナイザー(日本ビーイーイー製、DeBEE)を用いて、210MPaの高圧処理を100回を行い、T-3912の微粒子分散液を245g得た。

## [0049] 比較例3

グリセオフルビン(和光純薬工業)0.9gを2%ヒドロキシプロピルメチルセルロース(信越化学、メローズ60SH-50)水溶液29.1gに懸濁し、この懸濁液に高圧ホモジナイザー(吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR)を用いて、実施例8と同様の方法で冷却しながら、200MPaの高圧処理を300回行い(所要時間 1時間39分)、グリセオフルビンの微粒子分散液を27.0g得た。

## [0050] 比較例4

イグラチモド0.9gを1%ヒドロキシプロピルセルロース(日本曹達、HPC-L)エタノール溶液29.1gに懸濁し、この懸濁液に高圧ホモジナイザー(吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR)を用いて150MPaの高圧処理を、実施例9と同様の方法で冷却しながら、300回行い(所要時間 1時間33分)、イグラチモドの微粒子分散液を25.1g得た。

## [0051] 比較例5

インドメタシン(和光純薬工業)0.9gを1%ヒドロキシプロピルメチルセルロース(信越化学、メローズ60SH-50)水溶液29.1gに懸濁し、この懸濁液に高圧ホモジナイザー(吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR)を用いて200MPaの高圧処理を、実施例10と同様の方法で冷却しながら、300回行い(所要時間 1時間18分)、インドメタシンの微粒子分散液を28.4g得た。

## [0052] 比較例6

イトラコナゾール(LKT Laboratories)0.5gを2%アラビアゴム(鈴粉末薬品)水溶液24.5gに懸濁し、この懸濁液に高圧ホモジナイザー(吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR)を用いて200MPaの高圧処理を、実施例11と同様の方法で冷却しながら、300回行い(所要時間1時間30分)、イトラコナゾールの微粒子分散液を20.7g得た。

## [0053] 比較例7

アムホテリシンB(和光純薬工業)0.6gを2%ポリビニルピロリドン(ISP TECHNOLOGIES製、PLASDONE K-25)水溶液29.4gに懸濁し、この懸濁液に高圧ホモジナイザー(吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR)を用いて、実

施例12と同様の方法で冷却しながら、200MPaの高圧処理を100回行い(所要時間24分)、アムホテリシンBの微粒子分散液を30.0g得た。

[0054] 比較例8

ランソプラゾール(Toronto Research Chemicals)0.5gを2%プルラン(林原商事)水溶液24.5gに懸濁し、この懸濁液に高圧ホモジナイザー(吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR)を用いて、実施例14と同様の方法で冷却しながら、200MPaの高圧処理を300回行い(所要時間1時間21分)、ランソプラゾールの微粒子分散液を10.3g得た。

[0055] 比較例9

アムホテリシンB(和光純薬工業)0.6gを水29.4gに懸濁し、この懸濁液に高圧ホモジナイザー(吉田機械興業製、ナノマイザー、YSNM-2000AR)を用いて、実施例12と同様の方法で冷却しながら、200MPaの高圧処理を300回行い(所要時間1時間9分)、アムホテリシンBの微粒子分散液28.3g得た。

[0056] 試験例1 粒子径の測定

実施例および比較例の粒子径分布の測定は、レーザ回折散乱式粒度分布測定装置(ベックマン・コールター製、LS 13 320)またはレーザ回折散乱式粒度分布測定装置(堀場製作所製、LA-920)を用いて測定した。

比較例1および実施例1の50%累積径および90%累積径を表1に示した。

表1より実施例1は比較例1よりも粒子径が小さい。さらに、比較例1の粒子径分布は広く、50%累積径が1000nm以上であることから1000nm未満の微粒子がしめる割合は50%以下であった。これに対して、実施例1の粒子径分布は狭く、90%累積径が1000nm未満であることから、90%以上が1000nm未満のナノオーダーサイズの微粒子で構成されることが示されている。

[0057] [表1]

	高圧ホモジナイザー機器名	処理圧力 [Mpa]	処理回数 [Cycle]	50%累積径 [nm]	90%累積径 [nm]
比較例1	ナノマイザー	200	300	1443	4810
実施例1	ナノマイザー	200	300	205	374

[0058] 比較例2および実施例4の50%累積径および90%累積径を表2に示した。

実施例4は比較例2よりも50%累積径、90%累積径共に小さく、実施例4は、90%以上が1000nm未満のナノオーダーサイズの微粒子であることが確認された。

[0059] [表2]

	高圧ホモジナイザー機器名	処理圧力 [Mpa]	処理回数 [Cycle]	50%累積径 [nm]	90%累積径 [nm]
比較例2	DeBEE	210	100	672	1874
実施例4	DeBEE	210	100	322	753

[0060] 実施例2、3、5、6の50%累積径および90%累積径を表3に示した。

いずれも90%以上が1000nm未満のナノオーダーサイズの微粒子であることが確認された。

[0061] [表3]

	高圧ホモジナイザー機器名	処理圧力 [Mpa]	処理回数	50%累積径 [nm]	90%累積径 [nm]
実施例2	ナノマイザー	200	300	74	255
実施例3	ナノマイザー	200	300	113	239
実施例5	DeBEE	210	300	261	381
実施例6	アルティマイザー	300	300	265	382

[0062] 試験例2 T-3912微粒子分散液の外観による分散安定性の評価

(1) 比較例1および実施例1を冷蔵にて8週間静置した後、外観を観察した。結果を図1に示す。比較例1(図左の試験管)は、上部に澄明な層が見られ、粒子の沈降が認められたのに対して、実施例1(図右の試験管)は、全体に白濁状態を保っていることが確認された。

(2) 比較例1および実施例1を冷蔵にて14カ月間静置した後、外観を観察した。結果を図2に示す。比較例1(図左の試験管)は、上部に澄明な層が見られ、粒子の沈降が認められたのに対して、実施例1(図右の試験管)は、全体に白濁状態を保っていることが確認された。

[0063] 試験例3 T-3912微粒子分散液の粒子径による分散安定性の評価

実施例3につき、調製時および調製から4カ月後に粒子径分布を測定した。結果を表4に示す。両者の粒子径分布には変化が認められず、4カ月经過しても安定な分散状態を保っていることが確認された。

すなわち、本発明で得られた難溶性薬物の微粒子分散液は、保存時に粒子径分布の経時的変化がほとんどなく、分散安定性に優れることが確認された。

[0064] [表4]

	50%累積径 [nm]	90%累積径 [nm]
調製時	113	239
4カ月後	108	248

[0065] 試験例4 T-3912微粒子分散液の粒子径による分散安定性の評価

比較例1および実施例1につき、調製時および調製から12カ月後に粒子径分布を測定した。結果を表5に示す。比較例1は、調製時よりも12カ月後では、50%累積径、90%累積径共に大きいものに対して、実施例1は、両者の粒子径分布には変化が認められず、12カ月経過しても安定な分散状態を保っていることが確認された。

すなわち、本発明で得られた難溶性薬物の微粒子分散液は、保存時に粒子径分布の経時的変化がほとんどなく、分散安定性に優れることが確認された。

[0066] [表5]

	時間	50%累積径 [nm]	90%累積径 [nm]
比較例1	調製時	1443	4810
	12ヶ月後	3624	7289
実施例1	調製時	205	374
	12カ月後	185	337

[0067] 試験例5 粒子径の測定

比較例3および実施例8の50%累積径および90%累積径および同様に各実施例とそれに対応する比較例の50%累積径および90%累積径を表6に示した。

実施例8は比較例3よりも50%累積径、90%累積径共に小さく、実施例8は、90%以上が1000nm未満のナノオーダーサイズの微粒子であることが確認された。その他の比較試験においても実施例は、各比較例に比して50%累積径、90%累積径共に小さく、全ての実施例において90%以上が1000nm未満のナノオーダーサイズの微粒子であることが確認された。

[0068] [表6]

	高圧ホモジナイザー機器名	処理圧力 [Mpa]	処理回数 [Cycle]	50%累積径 [nm]	90%累積径 [nm]
比較例3	ナノマイザー	200	300	4157	7223
実施例8	ナノマイザー	200	300	422	784
比較例4	ナノマイザー	150	300	362	1693
実施例9	ナノマイザー	150	300	313	567
比較例5	ナノマイザー	200	300	421	882
実施例10	ナノマイザー	200	300	274	455
比較例6	ナノマイザー	200	300	570	1510
実施例11	ナノマイザー	200	300	431	942
比較例7	ナノマイザー	200	100	256	1224
実施例12	ナノマイザー	200	100	210	633
実施例13	ナノマイザー	200	100	208	633
比較例8	ナノマイザー	200	300	4829	12780
実施例14	ナノマイザー	200	300	225	349

[0069] 実施例15の50%累積径および90%累積径を表7に示した。90%以上が1000nm未満のナノオーダーサイズの微粒子であることが確認された。

[0070] [表7]

	高圧ホモジナイザー機器名	処理圧力 [Mpa]	処理回数 [Cycle]	50%累積径 [nm]	90%累積径 [nm]
実施例15	ナノマイザー	200	600	316	595

[0071] 比較例9の50%累積径および90%累積径を表8に示した。解粒剤を加えない場合には、50%累積径、90%累積径、共に1000nm以上であり、ナノオーダーサイズに至らないことが確認された。

[表8]

	高圧ホモジナイザー機器名	処理圧力 [Mpa]	処理回数 [Cycle]	50%累積径 [nm]	90%累積径 [nm]
比較例9	ナノマイザー	200	300	1007	1829

[0072] 試験例6 グリセオフルビン微粒子分散液の外観による分散安定性の評価

比較例3および実施例8を冷蔵にて24時間静置した後、外観を観察した。結果を図3に示す。同様に9週間静置した後、外観を観察した結果を図4に示す。比較例3(図左の試験管)は、24時間において上部に澄明な層が見られ、9週間では上部の澄

明な層が広がり、粒子沈降の進行が認められたのに対して、実施例8(図右の試験管)は、9週間後においても全体に白濁状態を保っていることが確認された。

[0073] 試験例7 イトラコナゾール微粒子分散液の外観による分散安定性の評価

比較例6および実施例11を冷蔵にて24時間静置した後、外観を観察した。結果を図5に示す。同様に4週間静置した後、外観を観察した結果を図6に示す。比較例6(図左の試験管)は、24時間において上部に澄明な層が見られ、4週間では上部の澄明な層が広がり、粒子沈降の進行が認められたのに対して、実施例11(図右の試験管)は、4週間後においても全体に白濁状態を保っていることが確認された。

[0074] 試験例8 アムホテリシンB微粒子分散液の外観による分散安定性の評価

比較例7、9および実施例12を冷蔵にて9週間静置した後、外観を観察した。結果を図7に示す。比較例9(図左のスクリー管)および比較例7(図中央のスクリー管)は、9週間において上部に澄明な層が見られ、粒子の沈降が認められたのに対して、実施例8(図右のスクリー管)は、9週間後においても全体に淡黄色の懸濁状態を保っていることが確認された。

[0075] 試験例9 T-3912微粒子分散液中の金属濃度の定量

実施例3および実施例6で得られた微粒子分散液に、濃硫酸および濃硝酸を加え加熱し、常法に従い、T-3912およびヒドロキシプロピルメチルセルロースを灰化させ、ICP発光分光分析装置(セイコーインスツルメンツ製、SPS3000 ICP)にて微粒子分散液中の金属濃度を求めた。高圧ホモジナイザーの接液部の主たる材質はステンレスであり、このステンレスの主成分である鉄の濃度の測定結果を表9に示す。実施例3、実施例6のいずれも微粒子分散液中の鉄濃度は1ppmより低く、高圧処理による鉄混入は極めて低いことが確認された。

また、いずれの微粒子分散液においても、鉛、ビスマス、銅、カドミウム、アンチモン、スズ、水銀などの有害性重金属の濃度は1ppm以下であり、また、その他のクロム、ニッケル、コバルト、亜鉛、タングステン、アルミニウム、ケイ素、マンガン、モリブデンおよびジルコニウムなどの濃度は5ppm以下であった。

すなわち、本発明で得られた難溶性薬物の微粒子分散液は金属混入が極めて低く、医薬品製造に適していることが示された。

[表9]

	高圧ホモジナイザー機器名	処理圧力 [Mpa]	処理回数 [Cycle]	鉄濃度 [ppm]
実施例3	ナノマイザー	200	300	0.8
実施例5	アルティマイザー	300	300	0.5

## [0076] 製剤例1 点眼剤

実施例5と同様の方法で製したT-3912の微粒子分散液を遠心分離し、その上層を孔径0.2ミクロンのメンブランフィルター(ポール製、ポジダイン)でろ過した。このろ液2gに、2%キトサン(PRONOVA、PROTOSAN G-213)水溶液2gを添加した。この液にグリセリン(丸石製薬)を添加し、等張化することによりT-3912の点眼剤を調製した。

## [0077] 製剤例2 外用液剤

実施例9で製したイグラチモドの微粒子分散液2.5gにプロピレングリコール(丸石製薬)2.25gおよびミリスチン酸イソプロピル(日本サーファクタント、IPM-100)0.25gを添加することによりイグラチモドの外用液剤を調製した。

## [0078] 製剤例3 注射剤

実施例11で製したイトラコナゾールの微粒子分散液1gに塩化ナトリウム(和光純薬工業)0.009gを添加し溶解した。この液を、オートクレイブ滅菌(トミー精工製、蒸気滅菌器、SS-320)することによりイトラコナゾールの注射剤を調製した。

## [0079] 製剤例4 シロップ剤

実施例12で製したアムホテリシンBの微粒子分散液1gにグリセリン1g(丸石製薬)および単シロップ(丸石製薬)8gを添加することによりアムホテリシンBのシロップ剤を調製した。

## [0080] 製剤例5 顆粒剤

実施例9で製したイグラチモドの微粒子分散液1.75gを40℃に加熱した乳糖(DMV、Pharmatose 50M)1gに加えて造粒し、乾燥することによりイグラチモドの顆粒剤を調製した。

## 産業上の利用可能性

[0081] 本発明の製造方法によれば、長期にわたり分散安定性に優れるナノオーダーサイ

ズの難溶性薬物の微粒子分散液を簡便に製造できる。さらに、本発明の製造方法により得られる難溶性薬物の微粒子分散液を製剤化することにより、汚染物質の少ない優れた医薬製剤を提供することができる。

#### 図面の簡単な説明

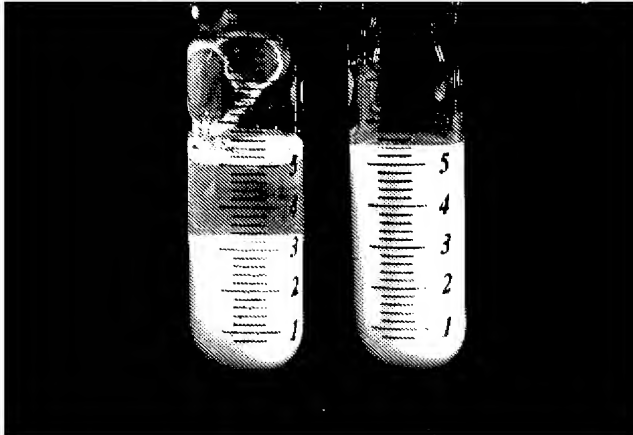
- [0082] [図1]比較例1および実施例1を冷蔵にて8週間静置後の外観の写真である。
- [図2]比較例1および実施例1を冷蔵にて14ヶ月間静置後の外観の写真である。
- [図3]比較例3および実施例8を冷蔵にて24時間静置後の外観の写真である。
- [図4]比較例3および実施例8を冷蔵にて9週間静置後の外観の写真である。
- [図5]比較例6および実施例11を冷蔵にて24時間静置後の外観の写真である。
- [図6]比較例6および実施例11を冷蔵にて4週間静置後の外観の写真である。
- [図7]比較例7、比較例9および実施例12を冷蔵にて9週間静置後の外観の写真である。

## 請求の範囲

- [1] 解粒剤を含まない液に難溶性薬物を懸濁し、該懸濁液を高圧ホモジナイザーに導入し高圧処理した後に、解粒剤を添加し凝集粒を解粒することを特徴とする難溶性薬物の微粒子分散液の製造方法。
- [2] 解粒剤が合成高分子化合物または天然多糖類である請求項1記載の製造方法。
- [3] 合成高分子化合物が、天然多糖類誘導体、ビニルポリマー誘導体またはポリアルキレングリコールの共重合体である請求項2記載の製造方法。
- [4] 難溶性薬物が、合成抗菌剤、抗真菌剤、抗リウマチ剤、抗炎症剤または消化器官用薬である請求項1から3記載の製造方法。
- [5] 難溶性薬物が、合成抗菌剤、抗リウマチ剤または抗真菌剤である請求項1から3記載の製造方法。
- [6] 抗真菌剤が、トリアゾール系抗真菌剤またはポリエン系抗真菌剤である請求項4から5記載の製造方法。
- [7] 難溶性薬物が、合成抗菌剤である請求項1から3記載の製造方法。
- [8] 難溶性薬物が、1-シクロプロピル-8-メチル-7-[5-メチル-6-(メチルアミノ)-3-ピリジニル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸、イトラコナゾール、アムホテリシンB、グリセオフルビンまたはイグラチモドである請求項1から3記載の製造方法。
- [9] 難溶性薬物が、イグラチモドである請求項1から3記載の製造方法。
- [10] 難溶性薬物が、1-シクロプロピル-8-メチル-7-[5-メチル-6-(メチルアミノ)-3-ピリジニル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸である請求項1から3記載の製造方法。
- [11] 難溶性薬物が、20℃の水に対し0.1mg/mL未満の溶解性である薬物である請求項1から7記載の製造方法。
- [12] 請求項1から11のいずれかに記載の製造方法で得られる難溶性薬物の微粒子分散液。
- [13] 難溶性薬物の微粒子分散液中の粒子の90% (体積) 以上が、粒子径1000nm未満の大きさであることを特徴とする請求項12記載の難溶性薬物の微粒子分散液。

- [14] 難溶性薬物の微粒子分散液中の粒子の90% (体積) 以上が、粒子径500nm未満の大きさであることを特徴とする請求項12記載の難溶性薬物の微粒子分散液。
- [15] 請求項1から11のいずれかに記載の製造方法で得られる微粒子状難溶性薬物を含有する製剤。
- [16] 微粒子分散液中の粒子の90% (体積) 以上が、粒子径1000nm未満の大きさであることを特徴とするイグラチモドの微粒子分散液。
- [17] 微粒子分散液中の粒子の90% (体積) 以上が、粒子径1000nm未満の大きさであることを特徴とする1-シクロプロピル-8-メチル-7-[5-メチル-6-(メチルアミノ)-3-ピリジニル]-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-3-キノリンカルボン酸の微粒子分散液。

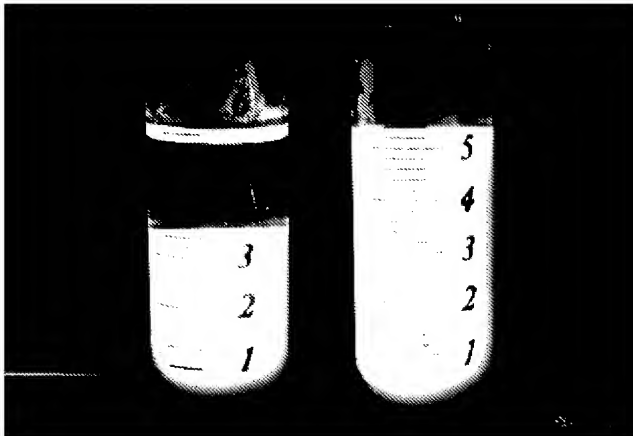
[図1]



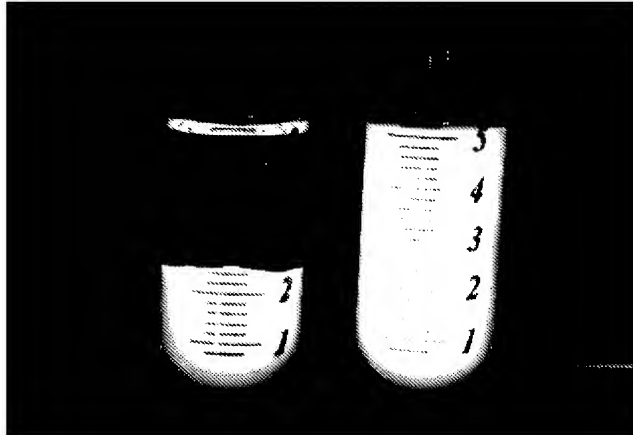
[図2]



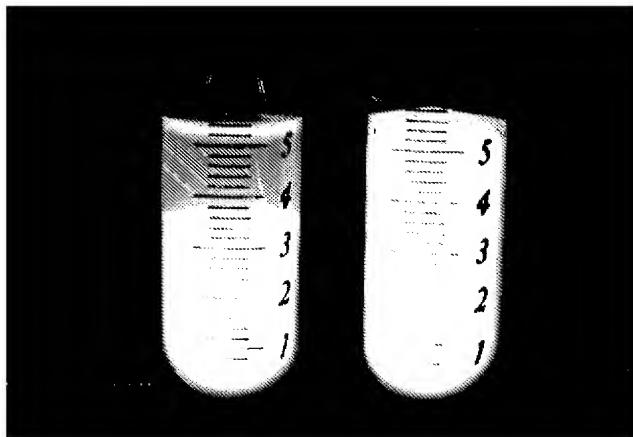
[図3]



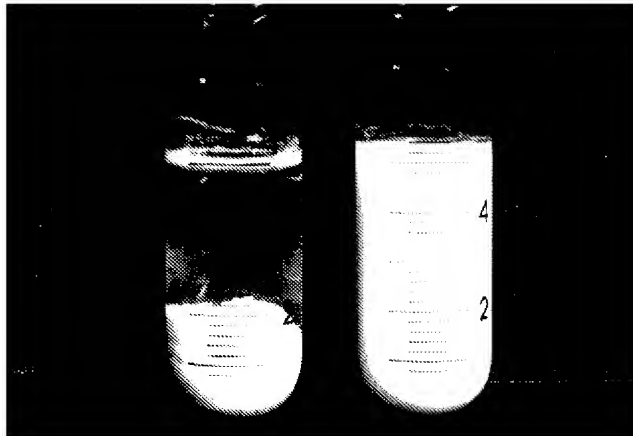
[図4]



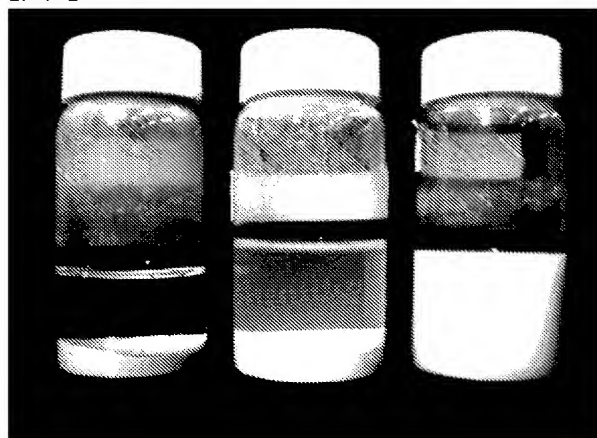
[図5]



[図6]



[図7]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005736

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K9/10, 31/343, 31/352, 31/4709, 31/497, 31/7048, 47/32, 47/34, 47/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K9/00-72, 47/00-48

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5510118 A (NanoSystems, LLC), 23 April, 1996 (23.04.96), Full text; particularly, table 1; column 8, lines 16 to 23 (Family: none)	1-15
A	JP 4-288013 A (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 13 October, 1992 (13.10.92), Full text; particularly, Claims 1, 2 (Family: none)	1-15
A	JP 2002-518318 A (RTP PHARMA INC.), 25 June, 2002 (25.06.02), Full text & WO 99/65469 A2	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
30 June, 2005 (30.06.05)

Date of mailing of the international search report  
19 July, 2005 (19.07.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/005736

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The subject matter of claim 1 of this application is a process for producing a fine dispersion of a sparingly soluble drug, characterized by adding a pulverizing agent to pulverize aggregates. However, claims 16 and 17 relate to a fine dispersion having a specific particle diameter, such as an iguratimod dispersion, which is not limited to ones produced by the production process. Consequently, there is no technical relationship between these subject matters which involves one or more, identical or corresponding, special technical features. Therefore, they are not considered to be so linked as to form a single general inventive concept.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
Claims 1-15

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K9/10, 31/343, 31/352, 31/4709, 31/497, 31/7048, 47/32, 47/34, 47/36

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K9/00-72, 47/00-48

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)  
REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US 5510118 A (NanoSystems, LLC) 1996.04.23, 全文, 特に表 1, 第 8 欄第 16-23 行 (ファミリーなし)	1-15
A	JP 4-288013 A (杏林製薬株式会社) 1992.10.13, 全文, 特に請求項 1, 2 (ファミリーなし)	1-15
A	JP 2002-518318 A (アールティービー・ファーマ・インコーポレーテ ッド) 2002.06.25, 全文 & WO 99/65469 A2	1-15

C 欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30.06.2005

国際調査報告の発送日

19.7.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)  
郵便番号 100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

小堀 麻子

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C

2938

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

本願の請求の範囲1に係る発明は、解粒剤を添加し凝集粒を解粒することを特徴とする難溶性薬物の微粒子分散液の製造方法であるが、請求の範囲16, 17は当該製法により製造されるものには限定されない特定の粒子径を有するイグランチモド等の微粒子分散液に関するものである。したがって、これらの発明は、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

請求の範囲 1-15

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。